

بررسی اثر بخشی گاباپنتین خوراکی بر شدت درد بیماران مبتلا به کمردرد حاد

مرتضی دهقان^۱، فریناز فرهبد^۲

۱. استادیار گروه ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.

۲. گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران (مؤلف مسؤول)، تلفن ثابت: ۰۳۸ ۳۲۲۲۰۲۵۵، Farinaz.farahbod@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: کمردرد حاد یکی از شایع ترین علل مراجعه بیماران به پزشک است که امروزه داروهای مختلفی برای درمان آن پیشنهاد می شود. انتخاب داروی مناسب با اثر بخشی بالا و حداقل عوارض همیشه یک موضوع چالش برانگیز در درمان های پزشکی می باشد. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر بخشی گاباپنتین خوراکی بر شدت درد بیماران مبتلا به کمردرد حاد صورت گرفت.

روش بررسی: این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به کمردرد حاد مراجعه کننده به مراکز درمانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد طی سال ۱۳۹۱ (فروردین الی اسفند ماه) انجام شد. بیماران پس از انتخاب به شیوه نمونه گیری تصادفی ساده در دو گروه مداخله (تعداد=۵۰) و کنترل (تعداد=۵۰) قرار گرفتند. برای گروه مداخله روزانه دو قرص ناپروکسن ۵۰۰ میلی گرمی و دو کپسول گاباپنتین ۱۰۰ میلی گرمی و برای گروه کنترل روزانه دو قرص ناپروکسن ۵۰۰ میلی گرمی و دو کپسول پلاسبو تجویز شد. بیماران در روزهای صفر، ۸، ۱۵ و ۳۰ از نظر شدت درد بر اساس شاخص VAS و میزان بروز عوارض جانبی ارزیابی شدند. تجزیه تحلیل داده ها با نرم افزار SPSS و استفاده از آزمون های آماری توصیفی و استنباطی انجام شد.

یافته ها: در این مطالعه میانگین نمره درد در معاینه روزهای ۸، ۱۵ و ۳۰ در گروه مداخله به طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود ($p < 0.05$). همچنین در خصوص مقایسه درد در دو گروه مداخله و کنترل بر حسب جنس، در زنان گروه مداخله میانگین نمره درد در هر ۳ معاینه به طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود ولی در مردان گروه مداخله و کنترل تفاوت معناداری در شدت درد دیده نشد.

نتیجه گیری: در این مطالعه درد در بیماران گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی کاهش یافته بود. چنین استنباط می شود تاثیر گاباپنتین همراه با داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) بیشتر از NSAID ها به تنهایی است.

کلید واژه ها: گاباپنتین، شدت درد، کمردرد حاد.

وصول مقاله: ۹۳/۳/۴ اصلاحیه نهایی: ۹۳/۳/۱۶ پذیرش: ۹۳/۱۰/۱

مقدمه

کمردرد (LBP=Low back pain)، درد قسمت پشتی تنه بین زوایای دنده ای و چین های گلو تئال است. می توان این مشکل را درد شدید ناشی از اختلالات کمری محسوب کرد (۱). کمردرد حاد، به دردی اطلاق می شود که کمتر از ۴ هفته طول بکشد و در کمردرد تحت حاد، نشانه ها می تواند تا کمتر از ۳ ماه وجود داشته باشند (۲). کمردرد جزء پنجمین علل عمده ی مراجعه به پزشک در ایالات متحده و اولین علت مراجعه افراد زیر ۴۵ سال به مراکز درمانی محسوب می شود (۳-۵). این بیماری، هزینه های مستقیم و غیر مستقیم زیادی را به سیستم بهداشتی - درمانی آمریکا وارد می کند (۶و۷). در کل کمردرد دومین عامل مراجعه بیماران به پزشک است. به طوری که حدود ۸۴ درصد افراد در طول زندگی خود، یک بار آن را تجربه می کنند و تقریباً یک درصد از جمعیت را در طول زندگی، ناتوان می سازد. به همین منظور، جامعه نیز هزینه های زیادی برای تشخیص و درمان آن صرف می کند (۸و۹). کمردرد حاد در اغلب موارد غیر اختصاصی است و از این رو علت مشخصی برای آن وجود ندارد (۱۰). مطالعات تجربی نشان می دهند که منشأ این درد می تواند از لیگامان ها، مفاصل، پریشتموم مهره ها، عضلات و فیشیای پاراورتبرال، عروق خونی، آنولوس فیبروزیس، ریشه های اعصاب نخاعی و دژنراسانس دیسک بین مهره ای باشد (۱۱). به علت شیوع بالای کمردرد در جوامع مختلف، تاکنون روش های درمانی زیادی برای درمان این بیماری پیشنهاد و به کار برده شده است، از جمله می توان به دارو درمانی، لیزر، ورزش، ماساژ، هیدروتراپی، تراکشن، تنس، تحریک نخاعی، اولتراسوند، ماساژ درمانی، ماگنت، ساپورت های کمری، و در آخرین مرحله می توان به جراحی اشاره کرد (۱۱و۱۲). درمان کمردرد حاد شامل اهداف گوناگونی است که شامل تسکین درد، بهبود عملکرد، کاهش مدت غیبت از کار و آموزش های مقابله با مشکل می باشند

(۱۳). از آنجائی که درمان های غیر دارویی نیاز به صرف زمان و هزینه ی بیشتری دارند و روش به کار گیری آن ها نیز دشوارتر است، به نظر می رسد که درمان های دارویی برای کمردرد های حاد گزینه های مناسب تری باشند (۱۴). از جمله درمان های دارویی قابل استفاده می توان به داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی NSAIDs (=nonsteroidal anti-inflammatory drugs)، شل کننده های عضلانی، آنالژزینک ها، اپیوم و همچنین آنتی دپرسانت های سه حلقه ای (TCA= Tricyclic Antidepressants) اشاره کرد، اما هنوز هیچ یک از داروهای یاد شده به طور قطع بر دیگری ارجحیت ندارد (۱۵). داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی اولین گزینه برای درمان کمردرد هستند. مطالعات نشان می دهد که این داروها در تسکین علائم و در کوتاه مدت، در مقایسه با دارونما مؤثر هستند (۱۶). گاباپنتین (Gabapentin)، آنالوگ ساختاری اسید آمینو بوتیریک (GABA) می باشد که اولین بار در سال ۱۹۹۴ به عنوان یک داروی ضد صرع، به خصوص برای انواع صرع پارشیال معرفی شد (۱۷). گاباپنتین به زیر واحدهای کانال کلسیمی متصل می شود و سبب کاهش حساسیت بدن به درد شده و سیستم درد مرکزی را بلوک می کند (۱۸). به نظر می رسد که مکانیزم اصلی گاباپنتین در کاهش دردهای نوروپاتی و نوروزینیک، کاهش حساسیت غیر طبیعی ناشی از پاسخهای التهابی یا صدمه عصبی در سطح نخاعی و فوق نخاعی باشد (۱۹). در یک بررسی که در سال ۲۰۰۹ انجام گرفت، نشان داد که مونوتراپی با گاباپنتین منجر به بهبود درد و ارتقاء سطح کیفیت زندگی در بیماران با رادیکولوپاتی مزمن می شود (۲۰). در پژوهش دیگری مشخص شد گاباپنتین می تواند به عنوان یکی از مهمترین داروها در سندروم های درد نوروپاتیک مورد استفاده قرار گیرد (۲۱). این دارو برای درمان دردهای نوروپاتیک تجویز می شود، اما این داروها در موارد دیگر مانند کمردرد نیز می توانند مورد استفاده قرار بگیرند (۲۲و۲۳)

با این حال تا کنون اثر ضد دردی آن در کمردرد های حاد به تنهایی و همراه با NSAID ها بررسی نشده است. بنابراین مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر گاباپنتین همراه با ناپروکسن در بیماران مبتلا به کمردرد حاد انجام گرفت.

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی دو سوکور طی سال ۱۳۹۱ (فروردین الی اسفندماه) بر روی بیماران مراجعه کننده به کلینیک های ارتوپدی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد انجام شد. معیار ورود به این مطالعه شامل تمام بیماران مبتلا به کمردرد حاد در طیف سنی ۲۰ تا ۵۰ سال مراجعه کننده به کلینیک های ارتوپدی و دارای شرایط قابل قبول برای ورود به پژوهش و معیار خروج شامل تزریق کورتون در ناحیه کمر یا نواحی دیگر بدن در طول ۳ ماه قبل از مطالعه، استفاده از مواد مخدر، سابقه تکرار شونده کمردرد بیشتر از ۴ بار در سال، مصرف داروهای متعدد برای بیماری های دیگر، اختلالات ساختاری، سابقه ابتلا به بیماری های سیستمیک و عفونی و عدم رضایت نسبت به ادامه مداخله بود.

نمونه ها به روش نمونه گیری آسان یا در دسترس انتخاب و با توجه به $\alpha = 0.05$ و $\beta = 0.8$ از فرمول d^2 / σ^2 $N=Z^2$ که در آن برای سطح اطمینان ۹۵٪، $\alpha = 0.05$ و $\beta = 0.1$ و Z برابر ۱/۹۶ و $d=1$ تعداد ۵۰ نفر برای هر گروه انتخاب شد. بیماران پس از انتخاب ابتدا بر اساس شدت درد همسان سازی شده و سپس به طور تصادفی در دو گروه مداخله و کنترل قرار گرفتند.

در هر دو گروه مداخله و کنترل روزانه دو قرص ناپروکسن ۵۰۰ میلی گرمی به مدت دو هفته تجویز شد. علاوه بر این برای گروه مداخله روزانه دو کپسول گاباپنتین ۱۰۰ میلی گرمی محصول شرکت داروسازی دارو درمان پارس و برای گروه کنترل نیز دو کپسول پلاسبو داده شد. داروها به صورت نسخه بیمار از یک داروخانه مشخص تهیه می شد.

این مطالعه به صورت دو سوکور انجام شد بدین صورت که هر دو بیمار و محقق از نوع داروی تجویزی شده اطلاعی نداشتند و دارو ها به صورت برچسب A و B که توسط محقق مشخص شده بود از یکدیگر تفکیک می شدند. به بیماران توصیه شد که دارو را پس از غذا مصرف کنند و در صورت بروز مشکلات گوارشی یا هر گونه عوارض دیگر به پزشک مراجعه کنند. ارزیابی میزان درد بر اساس شاخص VAS به دو شیوه شفاهی Verbal Analog Scale و دیداری Analog Scale در روزهای صفر (قبل شروع درمان)، ۸، ۱۵ و ۳۰ معاینه انجام گردید. همچنین میزان عوارض جانبی ناشی از مصرف دارو در بیماران طی معاینات سنجیده شد. داده ها پس از جمع آوری از طریق مصاحبه با بیمار، گرفتن شرح حال، انجام معاینه بالینی و تکمیل پرسشنامه با کمک نرم افزار SPSS 17 و آزمونهای آماری توصیفی، آزمونهای تی زوج، تی مستقل و آنالیز واریانس مشاهدات تکراری با توجه به نرمال بودن متغیرهای کمی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها

در این مطالعه میانگین سنی افراد در گروه مداخله 34.48 ± 8.3 و در گروه کنترل 36.54 ± 8.2 سال بود که بر اساس آزمون تی مستقل دو گروه از نظر سن با یکدیگر تفاوت معناداری نداشتند ($P=0.75$).

از لحاظ توزیع جنسی در گروه مداخله ۲۴ نفر مذکر و ۲۶ نفر مونث و در گروه کنترل ۲۶ نفر مذکر و ۲۴ نفر مونث بودند که بر اساس آزمون کای اسکور دو گروه از نظر جنس تفاوت آماری معنی داری نداشتند ($P=0.70$). مدت ابتلا به کمردرد در گروه مداخله و کنترل به ترتیب 4.8 ± 2.3 و 5.5 ± 1.2 روز بود ($P=0.82$). شدت اولیه کمردرد نیز بر مبنای شاخص VAS در دو گروه مداخله و کنترل به ترتیب با میانگین 6.32 ± 1.3 و 6.53 ± 1.7 تفاوت آماری معنی دار نداشت ($p>0.05$).

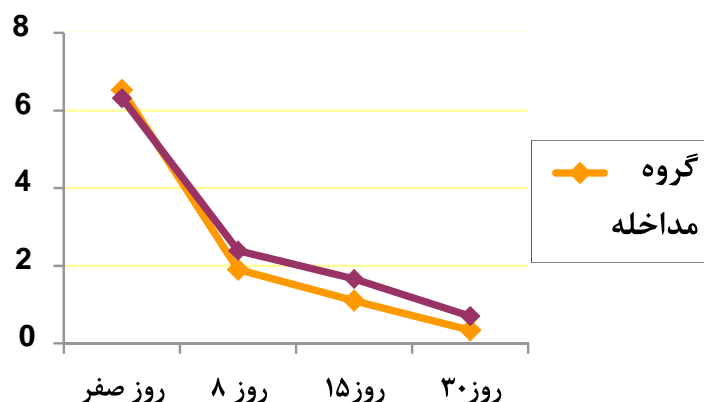
ارزیابی میزان عوارض جانبی در بیماران در گروه مداخله طی یک مورد خواب آلودگی و گیجی گزارش گردید و در گروه کنترل هیچکدام از بیماران طی مطالعه دچار عوارض جانبی نشده بودند ($P=0/35$).

در خصوص مقایسه درد در دو گروه مداخله و کنترل بر حسب جنس در روزهای ۸، ۱۵ و ۳۰ معاینه در زنان گروه مداخله میانگین نمره درد به طور معناداری کمتر از گروه کنترل گزارش شد ($p<0/05$). اما این تفاوت در مردان معنادار بدست نیامد ($p>0/05$) (جدول شماره ۲).

در این مطالعه اختلاف معناداری در شدت درد دو گروه مداخله و کنترل در روزهای ۸، ۱۵ و ۳۰ معاینه دیده شد ($p<0/05$). به طوری که میانگین نمره درد در روز ۸ معاینه در گروه مداخله $1/91 \pm 0/83$ و در گروه کنترل $2/39 \pm 0/75$ بود ($P=0/004$). همچنین در روز ۱۵ معاینه میانگین نمره درد در گروه مداخله $1/10 \pm 0/71$ و در گروه کنترل $1/66 \pm 1/01$ ($P=0/002$) و در روز ۳۰ معاینه در گروه مداخله $0/34 \pm 0/52$ و در گروه کنترل $0/70 \pm 0/64$ بود ($P=0/003$) (جدول و نمودار شماره ۱). در خصوص

جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار نمره VAS درد در دو گروه مداخله و کنترل به تفکیک زمان معاینه

متغیر	گروه	انحراف معیار \pm میانگین	سطح معنی داری
VAS درد روز صفر	مداخله	$6/53 \pm 1/7$	0/73
	شاهد	$6/32 \pm 1/3$	
VAS درد روز ۸	مداخله	$1/91 \pm 0/83$	0/004
	شاهد	$2/39 \pm 0/75$	
VAS درد روز ۱۵	مداخله	$1/10 \pm 0/71$	0/002
	شاهد	$1/66 \pm 1/01$	
VAS درد روز ۳۰	مداخله	$0/34 \pm 0/52$	0/003
	شاهد	$0/70 \pm 0/64$	



نمودار شماره ۱: مقایسه میانگین نمره VAS درد در دو گروه مداخله و کنترل طی معاینات روز صفر تا روز ۳۰

جدول ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار نمره VAS درد در دو گروه مداخله و کنترل در زمان های مختلف معاینه به تفکیک جنس

جنس	درد	گروه	تعداد	انحراف معیار \pm میانگین	سطح معنی داری
مذکر	VAS درد روز ۸	مداخله	۲۴	$2/0.8 \pm 0/86$	۰/۱۱۸
		شاهد	۲۶	$2/41 \pm 0/58$	
	VAS درد روز ۱۵	مداخله	۲۴	$1/24 \pm 0/66$	۰/۱۵۲
		شاهد	۲۶	$1/62 \pm 1/13$	
	VAS درد روز ۳۰	مداخله	۲۴	$0/36 \pm 0/56$	۰/۰۶۴
		شاهد	۲۶	$0/66 \pm 0/56$	
مؤنث	VAS درد روز ۸	مداخله	۲۶	$1/75 \pm 0/79$	۰/۰۱۲
		شاهد	۲۴	$2/37 \pm 0/88$	
	VAS درد روز ۱۵	مداخله	۲۶	$0/95 \pm 0/75$	۰/۰۰۳
		شاهد	۲۴	$1/70 \pm 0/91$	
	VAS درد روز ۳۰	مداخله	۲۶	$0/33 \pm 0/48$	۰/۰۲۲
		شاهد	۲۴	$0/74 \pm 0/71$	

بحث

مطالعات متعددی در خصوص بررسی شیوه های مختلف درمانی کمردرد انجام شده است ولی بیشتر تمرکز بر روی درمان کمردردهای مزمن بوده است و در خصوص تاثیر گاباپنتین بر روی کمردردهای حاد کمتر تحقیق به عمل آمده است. بر اساس یافته های این مطالعه میزان درد در بیماران تحت درمان با گاباپنتین به طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود به طوری که میانگین کاهش نمره VAS درد طی معاینه روز صفر الی روز ۳۰ در گروه مداخله ۶/۱۹ بیشتر از گروه کنترل ۵/۶۲ بود. همچنین در خصوص بروز عوارض جانبی تنها یک نفر از بیماران گروه مداخله دچار عوارض جانبی ناشی از مصرف گاباپنتین شده بودند و در گروه کنترل عوارض جانبی مشاهده نشد. گاباپنتین داروی ضد صرع جدید و مطمئنی است که به خوبی تحمل می شود و با وجودی که از نظر ساختمانی شبیه به گاما آمینوبوتیریک اسید است اثر مستقیم بر گیرنده گابا ندارد. در حال حاضر این دارو برای استفاده های مختلفی، از جمله کاهش درد به خصوص دردهایی با منشأ عصبی استفاده می شود (۲۴). میزان

مصرف گاباپنتین در مطالعه ما ۱۰۰ میلی گرم و ۲ بار در روز بود که در اکثر مطالعات یک دوز گاباپنتین ۳۰۰ میلی گرم روزانه تجویز شده است (۲۶ و ۲۵). در مطالعه محقق و همکاران دیده شد که تجویز ۳۰۰ میلی گرم از شربت گاباپنتین به صورت خوراکی پیش از عمل در بیمارانی که تحت پروستاتکتومی باز با بی حسی نخاعی قرار می گیرند، موجب کاهش بیشتری در درد و کاهش میزان مصرف مخدر در دوران پس از عمل می شود (۲۷). همچنین Yildirim و همکاران در تحقیق خود نشان دادند مونوتراپی همراه با گاباپنتین می تواند باعث بهبود درد و ارتقاء سطح کیفی زندگی بیماران مبتلا به کمردرد مزمن شود (۲۸). گفته می شود مصرف گاباپنتین می تواند باعث کاهش درد در بیماران مبتلا به تنگی کانال نخاعی و درمان دردهای سیاتیک شود (۲۹ و ۲۰). محققین در مطالعات خود گزارش کرده اند که گاباپنتین موجب تقویت اثر ضد دردی داروهای مسکن با اثر متفاوت از جمله ناپروکسن، ایبوپروفن و حتی متی مازول می شود (۳۰). در مطالعه ما نیز دیده شد گاباپنتین به همراه ناپروکسن موجب بهبود بیماران مبتلا به کمردرد حاد می

شود که جهت پی بردن به ارجحیت منافع و مزایای NSAID ها نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه می باشد (۳۱). یافته یک بررسی حاکی از عدم اثر بخشی NSAID به تنهایی در درمان کمردرد مزمن بود. حال آن که اضافه نمودن TCA و شل کننده های عضلانی به NSAID تا حدودی در بهبود بیماران موثر واقع می شد (۳۲).

در مطالعه حاضر میانگین نمره درد تنها در زنان دو گروه مداخله و کنترل متفاوت و معنادار بدست آمد و در مردان طی روزهای ۸، ۱۵ و ۳۰ هیچگونه تفاوت معناداری بین گروه مداخله و کنترل دیده نشد. در خصوص تفسیر تفاوت جنسیتی در پاسخ به ضد درد ها مطالعات عنوان می کنند اختلاف های فیزیولوژیکی ممکن است به طور مستقیم یا به طور غیر مستقیم بر این موضوع تاثیر بگذارند. همچنین گفته می شود تفاوت در میزان چربی بدن دو جنس بر اثربخشی و مدت زمان عمل ضد درد ها تاثیر می گذارد (۳۳). همچنین دیگر جنبه های فارماکوکینتیک از جمله متابولیسم کبد ممکن است بین دو جنس متفاوت باشد و بر اثر گذاری ضد درد ها تاثیر بگذارد (۳۴ و ۳۵). تفاوت در پاسخ های ایمنی بین دو جنس نیز در پاسخ به دردهای مزمن التهابی و نوروپاتیک موثر است (۳۶). به لحاظ بروز عوارض گوارشی حاصل از تجویز NSAID ها در طولانی مدت و همچنین عدم بروز عوارض چشمگیر در درمان با گاباپنتین و همچنین با توجه

به نتایج داده ها که بیان کننده میزان بهبودی و کاهش شدت درد بیماران در طول درمان در گروه مداخله نسبت به گروه شاهد بود، لذا از این دارو می توان در درمان کمردرد حاد استفاده نمود. از این منظر مصرف NSAID ها باید محدود و یا همراه با داروهای دیگر باشد تا عوارض جانبی آنها به حداقل رسانده شود.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، هر دو روش درمانی در دو گروه مداخله (گاباپنتین همراه با NSAID) و کنترل (NSAID و پلاسبو) در درمان کمردرد حاد مؤثر می باشند. ولی تأثیر گاباپنتین همراه با داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی تا حدودی بیشتر از NSAID به تنهایی می باشد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، همکاری واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان آیت اله کاشانی، بیماران و تمامی کسانی که به نحوی در اجرا و تکمیل این پژوهش همکاری داشته اند، تشکر و قدردانی می گردد. همچنین این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی با کد اخلاق ۹۰۲۱۳ از دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و کد کارآزمایی بالینی IRCT به شماره 201303096480N4 می باشد.

Reference

1. Chiodo A, Alvarez D, Graziano G, Haig A, Harrison V. Acute low back pain guidelines for clinical care. Ann Arbor: University of Michigan Health System; 2003.
2. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT, Shekelle P, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. Annals of Internal Medicine 2007; 147:478-91.
3. Hart LG, Deyo RA, Cherkin DC. Physician office visits for low back pain. Frequency clinical evaluation and treatment patterns from a U.S. national survey. Spine 1995; 20:11-9.
4. Deyo RA, Mirza SK, Martin BI. Back pain prevalence and visit rates: estimates from U.S. national surveys. 2002. Spine 2006;31:2724-7.

5. Stankovic A, Lazovic M, Kocic M, Zlatanovic D. Spinal segmental stabilization exercises combined with traditional strengthening exercise program in patients with chronic low back pain. *Acta Fac Med Naiss* 2008; 25:165-70.
6. Luo X, Pietrobon R, Sun SX, Liu GG, Hey L. Estimates and patterns of direct health care expenditures among individuals with back pain in the United States. *Spine* 2004; 29:79-86.
7. Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet* 1999; 354: 581-5.
8. Waddell G, Burton K. Information and advice for patients: The back pain revolution. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2004.
9. Stor W, Irnich D. Acupuncture: Basics, practice and evidence. *Anesthetist* 2009; 58:311-23.
10. Casazza B A. Diagnosis and treatment of acute low back pain. *American Family Physician* 2012; 85:343-50.
11. Wing PC. Rheumatology. Minimizing disability in patients with low-back pain. *Canadian Medical Association Journal* 2001;164:1459-68.
12. Kovacs FM, Fernandez C, Cordero A, Muriel A, Gonzalez-Lujan L, Gil del Real MT, et al. Non-specific low back pain in primary care in the Spanish National Health Service: a prospective study on clinical outcomes and determinants of management. *BMC Health serv Res*. 2006;6:57.
13. Becker A, Held H, Redaelli M, Strauch K, Chenot JF, Leonhardt C, et al. Low back pain in primary care: costs of care and prediction of future health care utilization. *Spine* 2010;35:1714-20.
14. van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM. Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain. A systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. *Spine* 1997;22:2128-56.
15. Matsudaira K, Kawaguchi H. Drug management of low back pain. *Clin Calcium* 2005;15:109-16.
16. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD000396.
17. Maneuf YP, Gonzalez MI, Sutton KS, Chung FZ, Pinnock RD, Lee K. Cellular and molecular action of the putative GABA-mimetic, gabapentin. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:742-50.
18. Goa KL, Sorkin EM. Gabapentin. A review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. *Drugs* 1993;46:409-27.
19. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *J American Med Assoc* 1998;280:1837-42.
20. Yaksi A, Ozgonenel L, Ozgonenel B. The efficiency of gabapentin therapy in patients with lumbar spinal stenosis. *Spine* 2007;32:939-42.
21. Rose MA, Kam PCA. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002; 57: 451-62.
22. Wilson JF. In the clinic: low back pain. *Ann Intern Med* 2008;148: ITC5-1-ITC5-16.
23. Chou R. Pharmacological management of low back pain. *Drugs* 2010; 70: 387-402.
24. Yoon MH, Yaksh TL. The effect of intrathecal gabapentin on pain behavior and hemodynamics on the formalin test in the rat. *Anesth Analg* 1999;89:434-9.
25. Ghai A, Gupta M, Hooda S, et al. A randomized controlled trial to compare pregabalin and gabapentin for postoperative pain in abdominal hysterectomy. *SJA* 2011; 5: 252- 6.

26. Giancesello L, Pavoni V, Barboni E, et al. Perioperative pregabalin for postoperative pain control and quality of life after major spinal surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2012; 24:121-6.
27. Mohaghegh MR, Kavand B. Compare effect of post-surgery resceiption of gabapantin and dextrometorphan on post open prostatectomy surgery pain. *J Ghom Univ Med Sci* 2009; 3: 1-7.
28. Yildirim K, Deniz O, Gureser G, Karatay S, Ugur M, Erdal A, et al. Gabapentin monotherapy in patients with chronic radiculopathy: the efficacy and impact on life quality. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2009;22:17-20.
29. Grice GR, Mertens MK. Gabapentin as a potential option for treatment of sciatica. *Pharmacotherapy* 2008;28:397-402.
30. Hurley RW, Chatterjea D, Rose Feng M, Taylor CP, Hammond DL. Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *Anesthesiology* 2002;97:1263-73.
31. Chou R, Huffman LH, American Pain S, American College of P. Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2007;147:505-14.
32. Richeimer SH, Bajwa ZH, Kahraman SS, Ransil BJ, Warfield CA. Utilization patterns of tricyclic antidepressants in a multidisciplinary pain clinic: a survey. *Clin J Pain* 1997;13:324-9.
33. Leshner AI, Collier G. The effects of gonadectomy on the sex differences in dietary self-selection patterns and carcass compositions of rats. *Physiol Behav* 1973;11: 671-6.
34. Mode A, Gustafsson J. Sex and the liver: a journey through five decades. *Drug Metab Rev* 2006;38:197-207.
35. Morris ME, Lee HJ, Predko LM. Gender differences in the membrane transport of endogenous and exogenous compounds. *Pharmacol Rev* 2003;55:229-40.
36. Berkley KJ, Zalcman SS, Simon VR. Sex and gender differences in pain and inflammation: a rapidly maturing field. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291:241-4.